



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



CASO CLÍNICO

Hepatitis C aguda en un paciente en tratamiento con etanercept

M. Armengot-Carbó^{a,*}, M. Velasco^a, R. Giner^b y E. Gimeno^a

^a Servicio de Dermatología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España

^b Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España

PALABRAS CLAVE

Hepatitis C;
Etanercept;
Antagonistas del TNF
alfa;
Psoriasis

KEYWORDS

Hepatitis C;
Etanercept;
TNF inhibitors;
Psoriasis

Resumen El uso de agentes bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α) en pacientes con hepatitis C crónica ha sido descrito en la literatura en su conjunto como seguro y eficaz. Sin embargo, no se han descrito hasta la fecha casos de primoinfección por el virus de la hepatitis C ocurridos durante el tratamiento con un biológico. Presentamos un paciente con psoriasis moderada-severa de larga evolución que, estando en tratamiento con etanercept, sufrió una hepatitis C aguda. Sin suspender el fármaco anti-TNF α recibió tratamiento con interferón pegilado, con respuesta virológica sostenida. Etanercept no interfirió de forma negativa en la evolución de la enfermedad ni en la respuesta al tratamiento antiviral.

© 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Acute Hepatitis C in a Patient Receiving Etanercept

Abstract According to the literature, the use of tumor necrosis factor (TNF) inhibitors in patients with chronic hepatitis C infection is safe and effective. There have been no reports, however, of primary infection with the hepatitis C virus during treatment with a biologic agent. We report the case of a patient with long-standing moderate to severe psoriasis who developed acute hepatitis C while being treated with etanercept. Biologic therapy was continued and the infection was successfully treated with pegylated interferon, which achieved a sustained virologic response. Etanercept did not have a negative impact on disease outcome or on response to antiviral treatment.

© 2011 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

Existen en la literatura numerosos casos publicados de pacientes con hepatitis C crónica que han sido tratados con fármacos antagonistas del TNF α por distintos motivos. Sin embargo, no hemos encontrado casos de primoinfección

por el virus de la hepatitis C (VHC) durante el tratamiento biológico. A continuación presentamos un caso de hepatitis C aguda ocurrida en un paciente con psoriasis que estaba en tratamiento con etanercept.

Caso clínico

Varón de 45 años con antecedentes de tabaquismo y ansiedad, que presentaba una psoriasis moderada-severa de larga evolución, tratada de forma tópica con corticoides y análogos de vitamina D desde 1999. En el año 2005

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miquelarmengot@gmail.com (M. Armengot-Carbó).



Figura 1 Placas eritematodescamativas generalizadas previas al inicio del tratamiento con etanercept.

inició en nuestro servicio tratamiento con metotrexato 15 mg/semana, con buena respuesta. Sin embargo, tras 6 meses experimentó un empeoramiento clínico progresivo, alcanzando un PASI de 23, decidiéndose cambiar a terapia biológica tras evaluar de forma personalizada las distintas opciones (fig. 1). En el estudio inicial presentaba un hemograma y bioquímica normales, radiografía de tórax sin hallazgos patológicos y Mantoux y serologías virales de hepatitis B, hepatitis C y virus de la inmunodeficiencia humana negativos. Con estos datos, en 2006 se instauró etanercept según la pauta habitual (50 mg 2 veces/semana 3 meses y una vez/semana posteriormente), siendo el PASI de 0 tras 6 meses. En el periodo comprendido entre 2006 y 2009 sufrió varios rebotes en relación con sucesivos abandonos de la medicación.

En uno de los controles analíticos de 2009, estando en tratamiento con etanercept, se detectó una llamativa hipertransaminasemia (GPT 710 U/l, GOT 647 U/l). Ante este hallazgo, sin cesar la administración del fármaco para la psoriasis, se solicitaron nuevos análisis con serologías víricas. En ellos se confirmó la elevación de enzimas hepáticas y se detectó una seroconversión para VHC, por lo que se remitió al paciente al Servicio de Medicina Digestiva. Allí se completó el estudio y se estableció el diagnóstico de hepatitis C aguda, con una carga viral de más de 10 millones de copias y genotipo 1a. Reinterrogando al paciente, no había sido sometido a transfusiones sanguíneas ni a intervenciones quirúrgicas recientemente, no había sido usuario de drogas por vía parenteral y no mantenía relaciones sexuales de riesgo. Sin embargo, se descubrió que su mujer tenía una hepatitis C crónica desconocida hasta ese momento, por lo que probablemente aquella había sido la fuente de contagio.

Manteniendo en todo momento etanercept, ante la elevación persistente de las transaminasas y de la carga viral, se inició tratamiento con interferón alfa pegilado en noviembre de 2009, obteniendo normalización de las transaminasas y respuesta virológica rápida. Paralelamente sufrió un empeoramiento de la psoriasis como efecto esperado del interferón, decidiéndose aumentar la dosis de etanercept a 100 mg/semana, con mejoría parcial. El tratamiento antiviral se administró durante 24 semanas y actualmente presenta respuesta virológica sostenida. La doble dosis de etanercept se mantuvo durante todo el tratamiento con interferón y hasta un mes después de finalizarlo.

Discusión

El TNF α es una citoquina proinflamatoria secretada por el sistema monocito-macrofágico que está implicada en la respuesta inmunológica a las infecciones. Por ello, la administración de fármacos anti-TNF α supone un riesgo de reactivación de infecciones latentes por bacterias intracelulares (como las micobacterias) u hongos. Sin embargo, está menos clara la repercusión que pueden tener en las infecciones víricas¹⁻³.

En las hepatitis víricas existen unos niveles elevados de TNF α y de sus receptores, tanto hepáticos como séricos^{1,3,4}. En la hepatitis B el TNF α tiene un papel fundamental en el control de la replicación viral³. Sin embargo, en la hepatitis C los niveles elevados de TNF α se correlacionan con un mayor daño hepatocelular¹. Además, esta citoquina parece estar implicada en la patogénesis de la fibrosis hepática⁴ que lleva a que un 20% de los pacientes con hepatitis C desarrollen cirrosis en 20 años². Por todo ello, los anti-TNF α podrían incluso ser beneficiosos en estos pacientes^{1,2,4}. Así, en el caso que presentamos, la administración de etanercept podría haber limitado el daño hepático producido por la primoinfección.

En cuanto al posible efecto nocivo sobre la carga viral o la progresión de la enfermedad, existen en la literatura más de 80 casos de pacientes con hepatitis C crónica tratados con anti-TNF α (sobre todo etanercept) por distintos procesos autoinmunes⁴⁻⁹. Cabe destacar la ausencia de cambios significativos en la carga viral y en los niveles de transaminasas. Además, recientemente Paradisi et al.⁵ realizaron una biopsia hepática basal y otra tras 12 meses de tratamiento con etanercept en dos pacientes con psoriasis y hepatitis C y no observaron progresión histológica de la enfermedad. Por tanto, a partir de los datos existentes, la administración de antagonistas del TNF α en pacientes con hepatitis C crónica parece segura²⁻⁴. Sin embargo, no hemos encontrado en la literatura otros casos como el nuestro de infección aguda por hepatitis C durante el tratamiento con anti-TNF α . La evolución del paciente que presentamos sugiere que etanercept podría mantenerse en caso de primoinfección, sin interferir negativamente en la progresión ni en la respuesta al tratamiento con interferón, aunque harán falta más datos que confirmen esta afirmación.

Por otro lado, unos niveles elevados de TNF α podrían ser responsables de una menor respuesta de la hepatitis C al tratamiento antiviral^{10,11}. En un pequeño estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo¹², se analizó el papel de etanercept como adyuvante de interferón y ribavirina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica; se observó una respuesta mayor (negativización de la carga viral) en el grupo tratado con etanercept (63%) frente al grupo que recibió placebo (32%), de forma estadísticamente significativa. Cabe pensar que, en nuestro caso, haber mantenido etanercept durante la administración del tratamiento antiviral no solo no habría interferido negativamente en su acción, sino que incluso podría haber ayudado a alcanzar la negativización del ARN viral.

Finalmente, el hecho de que en este caso el contagio fuese por transmisión heterosexual sugiere que, aunque según las guías clínicas el riesgo de contagio por esta vía es bajo¹³, el tratamiento biológico podría aumentarlo. Además, queda patente la necesidad de una correcta anamnesis

en estos pacientes. Al plantear el inicio de un anti-TNF α se suele incidir en la posibilidad de haber estado en contacto con alguien que padezca tuberculosis. Quizás sería interesante insistir también en otras patologías, sobre todo de familiares o convivientes, para que no pasaran desapercibidos casos conocidos de procesos infecciosos que pudieran contagiarse a nuestros pacientes durante la aplicación del tratamiento. En este mismo sentido, es importante recordar la necesidad de vacunar de hepatitis B a aquellos pacientes con serología negativa que no estén inmunizados, para evitar una primoinfección durante la administración del biológico.

En conclusión, presentamos el primer caso de primoinfección por hepatitis C durante el tratamiento con un fármaco antagonista del TNF α . Basándonos en la evolución de nuestro paciente, parece que el mantenimiento de etanercept en caso de hepatitis aguda por virus C podría ser seguro sin interferir de forma negativa en la respuesta al tratamiento antiviral, de forma similar a lo que ocurre en la variante crónica de la enfermedad. Harán falta series más amplias que confirmen esta observación.

Conflicto de intereses

El Dr. M. Armengot-Carbó ha suscrito con Pfizer un acuerdo de colaboración de publicación independiente.

El Dr. M. Velasco y el Dr. E. Gimeno han participado en ensayos clínicos, han efectuado asesorías, han recibido honorarios por conferencias, o financiación para asistir a actividades de formación con el patrocinio de: Pfizer, Abbott y Janssen-Cilag.

El Dra. R. Giner declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Bordas X, Martín-Sala S. Etanercept e infección crónica por los virus de la hepatitis C y B. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101 Suppl 1:82-7.
- Llamas-Velasco M, Navarro R, Concha MJ, Daudén E. Afectación hepática biológica en el tratamiento de la psoriasis. Consideraciones prácticas. *Piel.* 2011;26:80-5.
- Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:826-50.
- Prignano F, Ricceri F, Pescitelli L, Zanieri F, Lotti T. Tumour necrosis factor- α antagonists in patients with concurrent psoriasis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective analysis of 17 patients. *Br J Dermatol.* 2011;164:645-7.
- Paradisi A, Caldarola G, Capizzi R, Siciliano M, Annichiarico E, Vecchio FM, et al. Safety of etanercept in patients with psoriasis and hepatitis C virus assessed by liver histopathology: preliminary data. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:1067-9.
- Behnam SE, Hindiyeh R, Fife DJ, Jeffes 3rd EW, Wu JJ. Etanercept as prophylactic psoriatic therapy before interferon-alpha and ribavirin treatment for active hepatitis C infection. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35:397-8.
- Garavaglia MC, Altomare G. Etanercept therapy in patients with psoriasis and concomitant HCV infection. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010;23:965-9.
- Zanni M, Missale G, Santilli D, Di Nuzzo S. Etanercept in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with concomitant hepatitis C virus infection: clinical and virological study in three patients. *Eur J Dermatol.* 2011. En prensa.
- Mederacke I, Witte T, Wedemeyer H, Meyer-Olson D. Successful clearance of hepatitis C virus with pegylated interferon α -2a and ribavirin in an etanercept-treated patient with psoriatic arthritis, hepatitis B virus coinfection and latent tuberculosis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1343-4.
- Fukuda R, Ishimura N, Ishihara S, Chowdhury A, Morlyama N, Nogami C, et al. Intrahepatic expression of pro-inflammatory cytokine mRNAs and interferon efficacy in chronic hepatitis C. *Liver.* 1996;16:390-9.
- Larrea E, Garcia N, Qian C, Civeira MP, Prieto J. Tumor necrosis factor alpha gene expression and the response to interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1996;23:210-7.
- Zein NN, Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol.* 2005;42:315-22.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011;55:245-64.